

· 学术探讨 ·

甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况

宗阳, 何书芬, 孙冰婷, 张倩, 居文政*
(南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

[摘要] 探讨甘草治疗抑郁症的特点。查阅近年来关于中药甘草治疗抑郁症的相关文献,从甘草抗抑郁活性成分及其在中药复方中的应用等方面分析甘草治疗抑郁症的特点。甘草治疗抑郁症应用广泛,在改善动物行为学和生化指标上都有良好的疗效,其机制主要涉及调节脑内单胺类神经递质及其受体、改善下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能、抗自由基、抗炎等作用。甘草治疗抑郁症具有疗效稳定、作用持久、不良反应小等特点,为临床筛选其抗抑郁中药活性成分以及处方配伍提供思路和借鉴。

[关键词] 抑郁症; 甘草; 作用机制; 实验研究; 临床应用

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0194-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100194

Antidepressant Mechanism and Application of Glycyrrhizma Radix et Rhizoma

ZONG Yang, HE Shu-fen, SUN Bing-ting, ZHANG Qian, JU Wen-zheng*
(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] To explore the characteristics of Glycyrrhizma Radix et Rhizoma in treatment of the depression. Related literature about Chinese medicine Glycyrrhizma Radix et Rhizoma for treatment of the depression in recent years was looked up to analyze the characteristics of Glycyrrhizma Radix et Rhizoma for the treatment of depression from the perspectives of antidepressant active ingredients and its application in Chinese medicine compounds. Glycyrrhizma Radix et Rhizoma has been widely used in the treatment of depression, with good curative effect in improving animal behavior and biochemical indicators, and the mechanism is mainly associated with regulating monoamine neurotransmitter and receptors in the brain, improving the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis function, anti-free radicals, and anti-inflammatory effects. Glycyrrhizma Radix et Rhizoma treatment for depression has stable efficacy, long-lasting effect and less adverse reactions, providing for ideas and references for clinical screening of the antidepressant Chinese medicine active ingredients and prescription compatibility.

[Key words] depression; Glycyrrhizma Radix et Rhizoma; mechanism; experiment research; clinical application

抑郁症(depression)又称“情绪感冒”,是一种常见的情感障碍性精神疾病,以持久的心境低落状态为特征。临床表现为心情抑郁、失去各种兴趣和快乐感,并常伴有睡眠异常、食欲减退、体重减轻、性

欲减退等躯体症状,甚至出现自杀等极端行为^[1-2]。目前,抑郁症是全世界第四大疾病,据 WHO 预测,到 2020 年抑郁症将成为仅次于心脏疾病的人类第二大疾病^[3]。

[收稿日期] 20150818(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573685);国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09303009-002)

[第一作者] 宗阳,硕士,从事中药化学与分析研究,Tel:025-86617141,E-mail:1181835152@qq.com

[通讯作者] *居文政,博士,主任药师,从事中药临床药物代谢动力学研究,Tel:025-86617141,E-mail:wzhu333@163.com

抑郁症的发病机制到目前为止尚未清楚,现阶段研究最多的单胺类神经递质及其受体假说、炎症反应假说、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA 轴)功能失调假说、神经营养因子假说以及多因素综合作用假说,其治疗抑郁症的主要药物:三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和可逆性选择性单胺氧化酶抑制药,5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制药,NE 及多巴胺(DA)再摄取抑制药等。虽然这些药物能在不同程度上改善抑郁状态,但这些药物的副作用较大,主要有冷漠、疲劳、睡眠障碍、认知功能障碍、性功能障碍、中风等^[4]。而天然药物毒副作用低,甘草作为传统的中药使用历史悠久,中华人民共和国卫生部颁布的《新资源食品管理办法》中规定,甘草既是食品又是药品资源,美国 FDA 也早已将甘草提取物列为安全无毒物质,科学研究证明,甘草提取物是一种具有抑菌、消炎、解毒、除臭等多种功能的添加剂,临床上主要用于治疗胃、十二指肠溃疡、尿崩症、肺结核、皮肤炎、支气管哮喘等。近年来发现甘草对于抑郁症的治疗也有显著的疗效,现就甘草中活性成分对于抑郁症的治疗进行综述,为今后开发治疗抑郁症的新药提供理论依据。

1 甘草的生物化学特性

甘草为豆科植物乌拉尔甘草 *Glycyrrhiza uralensis*, 光果甘草 *G. glabra* 或胀果甘草 *G. inflata* 的干燥根和根茎。味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,具有补脾益气、清热解暑、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效^[5],是临床应用最为广泛的传统中药,被称为“国老”。现代药理学研究表明,甘草具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、镇咳、抗疟、抗氧化、抗癌、免疫调解、降糖和抗血小板凝集等多种活性^[6]。

甘草中的主要成分为三萜类和黄酮类,其中甘草苷(liquiritin)是黄酮类化合物中重要的单体活性成分,具有较好的抗抑郁作用。

2 甘草抗抑郁的作用机制

2.1 改善行为学指标

采用大小鼠强迫游泳实验(FST),小鼠悬尾实验(TST)和大小鼠旷场实验(OFT)评价甘草总黄酮的抗应激抑郁行为作用,结果显示甘草总黄酮 100,300 mg·kg⁻¹能够明显缩短应激大鼠的 TST 和 FST 不动时间,增加 OFT 中应激大鼠水平活动数、垂直活动数和修饰次数,及减少粪便粒数^[7]。

10,20,40 mg·kg⁻¹甘草苷治疗抑郁模型动物 3 周糖水消耗量均显著增加,其中 20,40 mg·kg⁻¹组已经恢复正常水平。甘草苷还能显著缩短慢性应激

大鼠在强迫游泳实验中的不动时间,其中 20 mg·kg⁻¹组的作用最强^[8]。

2.2 改善生化指标

2.2.1 调节单胺类成分

脑内神经突触间隙中单胺类递质(5-HT, DA, NE)水平低下是抑郁症的主要发病机制之一。其主要通过单胺氧化酶(MAO)降解、突触前膜受体再摄取、自身受体拮抗和与突触后膜受体结合这四条途径耗竭。给予甘草总黄酮提取物(LF)7 d,各剂量组对利血平诱发的眼睑下垂及运动不能症状有较好的改善作用,而对体温下降症状没有作用。所以,推测 LF 可能有中枢 5-HT 能神经功能或多巴胺能神经功能增强作用,而无中枢 β -肾上腺素受体的激动效应^[9]。与模型组比较,甘草苷各剂量组可显著对抗小鼠利血平所引起的体温下降、运动不能及眼睑下垂($P < 0.05$, $P < 0.01$),说明甘草苷具有明显的对抗利血平作用,其作用可能与单胺递质拮抗有关^[10]。

2.2.2 调节 HPA 轴

HPA 轴功能亢进会导致 HPA 轴失调亦是抑郁症发病的重要机制之一。HPA 轴失调主要与海马谷氨酸及 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)受体、糖皮质激素受体有关。HPA 功能亢进,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌增多,血浆(血清)和尿游离皮质酮浓度升高。海马内含有大量的糖皮质激素受体,皮质酮的增高又可选择性地损伤海马,使其萎缩,突触数量下降。通过反复应激,除空白组以外,其余各组大鼠表现出明显的抑郁症状,且血清中白细胞介素-1 β (IL-1 β),皮质醇明显升高,白细胞介素-2(IL-2),IL-6 明显降低。经 21 d 的药物治疗后,阳性组及甘草苷的中剂量组(20 mg·kg⁻¹)能逆转 IL-1 β ,皮质醇的升高($P < 0.05$),IL-6 浓度升高($P < 0.05$),对 IL-2 影响不明显^[11]。

2.2.3 抗自由基

体内抗氧化酶活性降低,脂质过氧化物含量升高亦是抑郁症发病的重要机制之一。超氧化物歧化酶是体内重要的抗氧化酶,能有效清除机体自由基。丙二醛是脂质过氧化的代谢产物,在脑内大量堆积时可通过蛋白质一级氨基基团反应与蛋白质交联,破坏胞膜脂质双分子层,导致细胞通透性改变,最终引起神经元的变性、凋亡。动物实验也发现,慢性应激抑郁模型大鼠的结肠超氧化物歧化酶活性降低,丙二醛含量升高^[12]。甘草苷可明显逆转慢性应激对大鼠行为学的损害,而且可能是通过提高机体超氧化物歧化酶活性,清除自由基,阻止脂质的过氧化,减少丙二醛的生成,从而实现抗抑郁样作用^[8]。

2.2.4 保护神经元 应激引起的 HPA 轴功能的亢进、皮质酮水平的升高,与海马内包括神经元在内的细胞再生能力的下降、抑郁症的发生密切相关。从实验动物模型、抑郁症患者大脑形态学和尸检改变、抗抑郁药物治疗作用等 3 个方面证实,抑郁症发生和转归过程中以 BrdU 标记阳性细胞数目恢复为表征的,海马齿状回颗粒下压(SGZ)内神经再生能力的恢复至关重要^[13-14]。甘草总黄酮提取物具有抗 CUS 引起的大鼠抑郁行为作用,且抗抑郁作用与其降低皮质酮水平、保护海马内包括神经元在内的细胞再生能力有关。但值得注意的是,实验观察的部分指标存在高剂量有效,而中、小剂量无效或统计学无差别的现象^[15]。

2.2.5 抗炎作用 机体通过释放炎性细胞因子导致外周免疫激活,进而引起神经内分泌以及免疫系统功能紊乱是导致抑郁症发生的原因之一。研究发现^[16],炎症因子 IL-6 可以使大鼠海马和前额叶内的 5-HT 和 DA 神经元活动增强。这些神经元活动增强可以加速中枢单胺类神经递质的再摄取,降低突触间隙神经递质浓度。炎症细胞因子 IL-6 能够通过调节外周循环的糖皮质激素对 HPA 轴的负反馈抑制进而导致 HPA 轴过度激活^[17]。核转录因子- κ B(NF- κ B)在中枢神经系统细胞存活中起重要作用。特别是在海马,NF- κ B 可能激活一氧化氮(NO)合成酶导致 NO 的合成增加,而过多的 NO 抑制海马神经元发生。同时,NF- κ B 也能导致炎性细胞因子、活性氧化物和导致神经退行性病变的兴奋性毒素的合成增加,影响中枢神经系统进程的变化,这也被认为与抑郁症发生密切相关^[18]。甘草总黄酮及甘草黄酮类成分中甘草查尔酮 A 和异甘草素均能抑制 iNOS,环氧化酶-2(COX-2)基因和蛋白水平表达和炎症介质 IL-6 的基因表达,还能上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的基因表达,因此异甘草素可能为甘草总黄酮抗炎的活性成分^[19]。甘草总皂苷能显著降低 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO,IL-1 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的释放,并通过抑制磷脂酶 A₂(PLA₂)酶活性及 COX-2 表达而降低前列腺素 E₂(PGE₂)的合成^[20]。

3 甘草抗抑郁的研究和应用

虽然甘草在实验研究中对于抑郁症动物模型在行为学和生化指标上都有很好的治疗效果,但临床上一般不单独使用甘草对抑郁症患者进行治疗而多以复方配伍给药。

3.1 甘草在抗抑郁中药复方中的构成比例 通过

查阅近年来有关中药复方治疗抑郁症的研究,总结出中药甘草在其处方配伍中的应用。见表 1。

表 1 甘草在治疗抑郁症中药复方中的构成比例
Table 1 Component proportion of Glycyrrhizma Radix et Rhizoma in traditional Chinese medicine compound for treatment of depression

中药复方	药味	总量 /g	甘草含量 /g	比率 /%	地位
甘麦大枣汤	3	211	66	31.27	臣药
小柴胡汤	7	75	9	12.00	使药
血府逐瘀汤	10	68	6	11.33	使药
酸枣仁汤	5	36	3	8.33	使药
逍遥散	7	96	6	6.25	使药
柴胡疏肝散	6	27	1.50	5.55	使药
归脾汤	11	26.50	1	3.77	使药

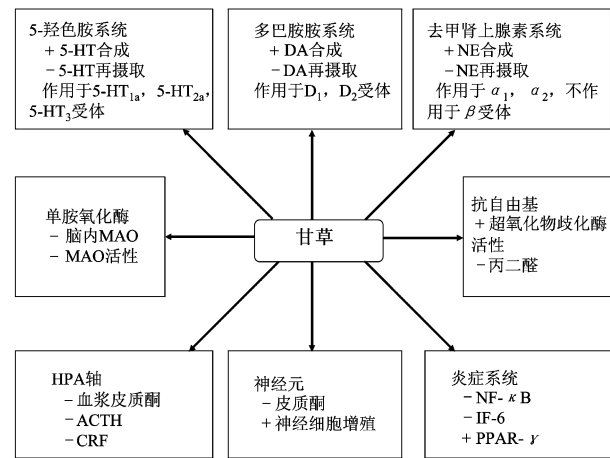
绝大多数治疗抑郁症的中药处方中都含有甘草,以甘麦大枣汤尤为典型,说明中药甘草在治疗抑郁症方面的确有很好的作用。

3.2 实验研究 柴胡疏肝散(柴胡、陈皮、香附、川芎、白芍、甘草)可以提高抑郁大鼠海马组织的单胺类神经递质 5-HT,NE 和 DA 的含量,高剂量组改善明显,其抗抑郁效果与西药氟西汀类似^[21]。酸枣仁汤(酸枣仁、甘草、知母、茯苓、川芎)可以显著改善慢性应激大鼠的兴趣丧失、活动能力下降等精神运动性抑郁症状,抗抑郁作用可能与增加脑内单胺类神经递质(5-HT,NE)含量有关^[22]。逍遥散(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、生姜、薄荷、炙甘草)能提高抑郁模型动物海马、皮质、血清中神经递质水平;对模型大鼠海马与皮质部位表达水平有提高趋势,对表达水平有抑制趋势,其中逍遥散 7.5 g·kg⁻¹剂量显著提高皮质部位表达水平^[23]。

3.3 临床应用 在临床上,抑郁症主要分为青少年抑郁症、产后抑郁症、更年期抑郁症、术后抑郁症以及老年抑郁症。冯振宇等^[24]应用加味甘麦大枣汤(甘草、小麦、大枣)治疗 43 例女性更年期抑郁症,痊愈 2 例、显著进步 24 例、进步 11 例、无效 6 例,显效率为 88.4%。许蕾^[25]观察六君子汤(人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏)合半夏厚朴汤治疗 29 例胃癌术后抑郁症患者,痊愈 0 例、显著进步 6 例、进步 15 例、无效 8 例,显效率为 72.4%。冯光明等^[26]用逍遥散治疗 62 例抑郁症患者,58 例有效例中患者经过 8 周治疗,痊愈 38 例、显著进步 14 例、进步 4 例、无效 2 例,显效率为 90%。

4 结语

中药甘草最早见于《神农本草经》，一直沿用至今，它的作用还在被人们不断的挖掘。甘草中的有效成分包括黄酮类、三萜类、多糖等，药理研究主要集中在甘草酸、甘草次酸、总黄酮、单种黄酮及多糖等化合物^[27]。在治疗抑郁症方面，甘草总黄酮以及甘草苷为主要的活性物质，甘草主要抗抑郁机制涉及调节单胺类递质及其受体；调节 HPA 轴；抗自由基；保护神经元细胞；抗炎症细胞因子等作用，见图 1。甘草除了抗抑郁作用外还具有保肝、抗炎、抗菌、抗病毒、镇咳、抗疟、抗氧化、抗癌、免疫调解、降糖和抗血小板凝集等作用，临床上多用于保肝治肝、抗菌抗病毒、抗炎抗过敏、治疗心血管病肾病等方面。虽然中药甘草在绝大多数治疗抑郁症的中药复方中处于佐使药的地位且用量较小，但这不能说明中药甘草对于治疗抑郁症的治疗可有可无，甘麦大枣汤就是一个很好的佐证。



+ . 增加或提高；- . 减少或降低

图 1 甘草抗抑郁机制

Fig.1 Antidepressant mechanism of Glycyrrhiza Radix et Rhizoma

不同于西药抗抑郁剂以调节单一的作用靶点，中药甘草具有多途径、多靶点、多层次的特点，尽管单一成分含量低，作用不明显，但可通过多环节起作用，具有协同效应^[28]。这弥补了有效成分含量低的缺点，也降低了副作用。随着抗抑郁甘草活性成分的不断明确，抑郁模型的不提高，各种辅助实验方法的不断创新，以及抑郁症发病机制研究的不断深入，可以在抑郁发作期间，采用中西医结合治疗，易于患者接受，值得临床推广应用，而对抑郁症状进行控制后，可以停用中药，以减轻患者经济负担。

【参考文献】

[1] 陈红霞,张黎明,薛瑞,等. 以 5-HT_{1a}受体为靶标的抗

抑郁药物研究进展[J]. 军事医学,2013,37(8):624-627.

[2] 刘晓平. 常用单味中药提取物抗抑郁研究文献调查[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(18):246.

[3] Mala A,Karkou V,Meekums B,et al. Dance/Movement Therapy (D/MT) for depression:a scoping review[J]. Arts Psychoth,2012,39(4):287-295.

[4] Hsiao T J,Pei C C,Kuo L C. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study[J]. BMC Neurology,2015,15(1):86.

[5] 杨晓露,刘朵,卞卡,等. 甘草总黄酮及其成分体外抗炎活性及其机制研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(1):99-104.

[6] Marjan N A,Hossein H. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds[J]. Phytoth Res,2008,22:709-724.

[7] 果嘉,赵伟鸿,樊紫周,等. 甘草总黄酮抗抑郁作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(6):59-62.

[8] 赵志宇,王卫星,郭洪祝,等. 甘草苷对慢性应激抑郁模型大鼠的抗抑郁作用[J]. 中国临床康复,2006,10(27):69-72.

[9] 程瑞凤,华冰,景晶,等. 甘草总黄酮抗大鼠应激抑郁行为作用及对海马脑区神经细胞凋亡调控相关蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床,2014,30(2):69-72.

[10] 肖渊. 甘草苷的抗抑郁作用及其机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2009.

[11] 李海芳. 甘草苷抗抑郁作用的主要药效及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2008.

[12] Wang G H,Dong H Y,Dong W G,et al. Protective effect of Radix Acanthopanax Senticosae capsule on colon of rat depression model [J]. World J Gastroenterol,2005,11(9):1373-1380.

[13] Duman R S,Malberg J,Nakagawa S,et al. Regulation of adult neurogenesis by psychotropic drugs and stress[J]. Pharmacol Exp Ther,2001,299(2):401-407.

[14] Paizanis E,Kelai S,Renoir T,et al. Life-long hippocampal neurogenesis: environmental, pharmacological and neurochemical modulations [J]. Neurochem Res,2007,32(10):1762-1771.

[15] 樊紫周,赵伟鸿,果嘉,等. 甘草黄酮的抗抑郁作用及对海马脑区神经再生的保护作用[J]. 药学学报,2012,47(12):1612-1617.

[16] Catena-Dell O M,Bellantuono C,Consoli G,et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? [J]. Curr Med Chem,2011,18(2):245-255.

- [17] Benrick A, Schéle E, Pinnock S B, et al. Interleukin-6 geneknockout influences energy balance regulating peptides in the hy-pothalamic paraventricular and supraoptic nuclei [J]. J Neuroen Doocrinol, 2009, 21 (7):620-628.
- [18] Koo J W, Russo S J, Ferguson D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(6):2669-2674.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [20] 李晓红, 齐云, 蔡润兰, 等. 甘草总皂苷抗炎作用机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 110-113.
- [21] 王永志, 杜仪, 韩玉, 等. 柴胡疏肝散对抑郁症大鼠海马神经递质含量的影响 [J]. 北京中医药, 2014, 33 (1):50.
- [22] 夏寒星. 酸枣仁汤抗抑郁实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1):52-53.
- [23] 刘金伟. 逍遥散对嗅球摘除抑郁模型大鼠的抗抑郁作用与机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [24] 冯振宇, 赵杰. 加味甘麦大枣汤治疗女性更年期抑郁症的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2014, 18: 9-10.
- [25] 许蕾. 六君子汤合半夏厚朴汤治疗胃癌术后抑郁症 29 例 [J]. 陕西中医, 2009, 30(1):44-46.
- [26] 冯光明, 田俊生, 武嫣斐, 等. 逍遥散治疗抑郁症临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(3):512-515.
- [27] 田庆来, 官月平, 张波, 等. 甘草有效成分的药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(7): 343-347.
- [28] 毛庆秋, 黄真. 中药治疗抑郁症的作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(10):877-879.

[责任编辑 邹晓翠]

《中国实验方剂学杂志》入选“2015—2016 RCCSE 中国核心学术期刊”

由武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)、武汉大学图书馆、中国科教评价网(www.nseac.com)共同研制的第4版《RCCSE 中国学术期刊评价研究报告——权威、核心学术期刊排行榜(2015—2016)》已于2015年1月13日公布,《中国实验方剂学杂志》被评定为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”,在参评的112本中医学与中药学类期刊中综合排名第15名。

本次学术期刊评价在重点突出期刊学术影响力的同时,也注重了对期刊网络传播效率和期刊即时反应速率的考察,主要评价指标有:总被引频次、2年影响因子、即年指标、基金论文比、Web即年下载率、二次文献转载量(或国外重要数据库收录情况)和专家定性评价。参评期刊共6201种,排名前5%的“RCCSE 中国权威学术期刊”(A⁺)316种,排名前5%~20%的“RCCSE 中国核心学术期刊”(A)和排名前20%~30%的“RCCSE 中国核心学术期刊(扩展版)”(A⁻)共1572种,准核心的学术期刊1848种(B⁺),一般期刊1828(B)种,较差期刊637种(C)。

“RCCSE 中国核心学术期刊”是继“中文核心期刊(北大)”和“中国科技核心期刊”之后国内推出的又一核心期刊评价体系。